



北海道公立大学法人  
**札幌医科大学**  
Sapporo Medical University

*SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY*

Title 論文題目	Synergic Effects of Rehabilitation and Intravenous Infusion of Mesenchymal Stem Cells after Stroke in Rats. (実験的脳梗塞に対するリハビリテーションと間葉系骨髄幹細胞静脈内投与の相乗効果)
Author(s) 著 者	佐々木, 雄一
Degree number 学位記番号	甲第 2879 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2016-03-31
Original Article 原著論文	
Doc URL	
DOI	
Resource Version	

## 学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲第 2879 号	氏 名	佐々木 雄一
<p>論文題名</p> <p>Synergic Effects of Rehabilitation and Intravenous Infusion of Mesenchymal Stem Cells after Stroke in Rats.</p> <p>研究目的</p> <p>実験的脳梗塞に対し、間葉系骨髄幹細胞（Mesenchymal Stem Cell：MSC）の静脈内投与とリハビリテーションを組み合わせ、治療効果を行動学的・画像診断学的・組織学的に解明すること。</p> <p>研究方法</p> <p>中大脳動脈永久閉塞 (Middle Cerebral Artery Occlusion：MCAO) モデルラット (SD ラット、メス、250g–300g) を使用した。作製した MCAO ラットをランダム化し、vehicle 投与群、リハビリテーション群、MSC 移植群、MSC+リハビリテーション群の 4 群に分けた。vehicle 投与を行う群では、MCAO 作成 6 時間後に、DMEM を 1 ml 大腿静脈より投与した。リハビリテーションを行う群では MCAO 作成 1 日後より毎日 20 分間のトレッドミル走行を 6 週間行った。運動強度は 3m/min から開始し、1 週ごとに速度を 3m/min 上げ、6 週間には 18m/min になるように設定した。MSC を移植する群では、MCAO 作成 6 時間後に、ラットの大腿骨から採取・培養した MSC を経静脈的に移植した。MCAO 作成後経時的に、MRI による脳梗塞の体積の測定と脳梁の厚さを計測した。また、Limb Placement Test (LPT) による行動学的評価を行った。観察期間終了後には、深麻酔下で灌流固定した後に、脳梗塞周辺領域におけるシナプスを免疫組織学的に定量解析した。</p> <p>研究成績及び考察</p> <p>脳梗塞の体積では、細胞移植+リハビリテーション群、細胞移植群、リハビリテーション群、vehicle 投与群の順に有意に体積の減少を認めた。同様に、LPT においても運動機能の改善を認めた。また、脳梗塞周辺領域のシナプス数も有意な増加傾向を示し、MRI における脳梁は萎縮の抑制を認めた。</p> <p>これらの結果から、MSC 移植にリハビリテーションを組み合わせる事で、運動機能をさらに改善させることが分かった。運動機能の改善には、脳梗塞周囲のシナプス数の増加が観察されたことから、神経可塑性の亢進が関与していることが推測された。</p>			

さらに、脳梁の萎縮の抑制が観察されたことから、非梗塞側皮質からの神経回路の再構築も影響していると推測された。

#### 結論

間葉系骨髄幹細胞にリハビリテーションを組み合わせる事で、さらに運動機能を改善する結果が得られた。また、その改善には、神経可塑性の亢進と神経回路の再構築が関与していると考えられた。

--

## 論文審査の要旨及び担当者

(平成 28 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 2879 号	氏 名	佐々木 雄一
論文審査 担 当 者	主査 教授 本望 修	副査 教授 山下 敏彦	
	委員 教授 石合 純夫	委員 教授 三國 信啓	

論文題名	Synergic Effects of Rehabilitation and Intravenous Infusion of Mesenchymal Stem Cells after Stroke in Rats. (実験的脳梗塞に対するリハビリテーションと間葉系骨髄幹細胞静脈内投与の相乗効果)
結果の要旨 <p>実験的脳梗塞モデルに対する骨髄間葉系幹細胞移植は、運動機能の改善など様々な効果が報告されている。しかし、これまでの基礎研究において、リハビリテーションの併用による治療効果のメカニズムの検討は行われていないことから、骨髄間葉系幹細胞移植とトレッドミル運動の併用で得られる効果を検討し、以下の結果を得た。</p> <p>脳梗塞の体積では、細胞移植＋リハビリテーション群、細胞移植群、リハビリテーション群、vehicle 投与群の順に有意に体積の減少を認めた。同様に、Limb placement test においても運動機能の改善を認めた。また、脳梗塞周辺領域のシナプス数も有意な増加傾向を示し、MRI における脳梁は萎縮の抑制を認めた。</p> <p>MSC 移植にリハビリテーションを併用することでさらに高い治療効果が得られた。また、その機能改善にはシナプス数の増加や脳梁の萎縮の抑制など、神経可塑性の促進が関与していると考えられた。</p> <p>上記の結果を初めて明らかにした事は博士（医学）の学位論文としてふさわしいと判断された。</p>	